DIE LOKALE VERTRÄGLICHKEIT VON LORMETAZEPAM (NOCTAMID^{R}) IM VERGLEICH MIT DIAZEPAM (VALIUM^{R}). - EINE STUDIE MIT PATIENTEN UND PROBANDEN NACH INTRAVENÖSER UND INTRAMUSKULÄRER ANWENDUNG -

Lothar Wittek

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0080

Aus der Anaestesieabteilung
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke)

der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle)

DIE LOKALE VERTRÄGLICHKEIT VON LORMETAZEPAM (NOCTAMID R) IM VERGLEICH MIT DIAZEPAM (VALIUM R).
- EINE STUDIE MIT PATIENTEN UND PROBANDEN NACH INTRAVENÖSER UND INTRAMUSKULÄRER ANWENDUNG -

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Lothar Wittek
aus Nürnberg

München
1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	24.06.1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	THEMA	1
2.	EINLEITUNG	2
3.	ZIELSETZUNG	4
4.	METHODIK	5
4.1	Pharmaka	5
4.1.1	Lormetazepam (Noctamid R)	5
4.1.2	Diazepam (Valium R)	6
4.2	Anzahl der Probanden und Patienten, Gruppeneinteilung	7
4.2.1	Venenverträglichkeit nach intravenöser Injektion (= Gruppe A)	7
4.2.2	Venenverträglichkeit nach Injektion in eine Infusion (= Gruppe B)	7
4.2.3	Intramuskuläre Verträglichkeit (= Gruppe C und Gruppe D)	7
4.2.4	Venenverträglichkeit nach fraktionierter i.v.-Applikation (= Gruppe E)	7
4.3	Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien	8
4.3.1	Bei Probanden, Gruppe A und Gruppe B	8
4.3.2	Bei Patienten, Gruppen C, D, E	8
4.4	Experimentelles Design	9
4.5	Dosierung der Präparate	10
4.5.1	Gruppen A und B	10
4.5.2	Gruppen C und D	10
4.5.3	Gruppe E	10

Seite

4.6	Meßparameter	10
4.6.1	Gruppen A und B	10
4.6.2	Gruppen C und D	11
4.6.3	Gruppe E	11
4.7	Versuchsdurchführung	12
4.7.1	Gruppe A: intravenöse Injektion	12
4.7.2	Gruppe B: Injektion in das System einer laufenden Infusion	13
4.7.3	Gruppe C und Gruppe D: intramuskuläre Injektion	14
4.7.4	Gruppe E: fraktionierte Injektion in eine Infusion	15
4.8	Ethik und Sicherheit	16
4.8.1	Ethik	16
4.8.2	Sicherheit	16
4.9	Statistische Auswertung	17
5.	ERGEBNISSE	18
5.1	Injektionsschmerz	18
5.1.1	Gruppe A, Lormetazepam	18
5.1.2	Gruppe A, Diazepam	19
5.1.3	Vergleich	19
5.1.4	Gruppe B, Lormetazepam	20
5.1.5	Gruppe B, Diazepam	20
5.1.6	Vergleich	21
5.1.7	Vergleich zwischen den Gruppen A und B	21
5.1.8	Gruppe C	22
5.1.9	Gruppe D	22
5.1.10	Vergleich zwischen Gruppe C und Gruppe D	23
5.1.11	Gruppe E	23
5.2	Intramuskuläre Verträglichkeit	23

Seite

5.3 Venenreaktion 26
5.3.1 Gruppe A, Lormetazepam 26
5.3.2 Gruppe A, Diazepam 26
5.3.3 Vergleich 26
5.3.4 Gruppe B, Lormetazepam 28
5.3.5 Gruppe B, Diazepam 28
5.3.6 Vergleich 28
5.3.7 Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B 28
5.3.8 Gruppe E 28

6. DISKUSSION 30
6.1 Injektionsschmerz 30
6.2 Intramuskuläre Verträglichkeit 32
6.3 Venenreaktion 32

7. ZUSAMMENFASSUNG 36

8. ANHANG: TABELLEN, ANLAGEN 37

9. LITERATURVERZEICHNIS 51

1. THEMA

Die lokale Verträglichkeit von Lormetazepam (Noctamid ^{R}) im Vergleich mit Diazepam (Valium ^{R}).
- Eine Studie mit Patienten und Probanden nach intravenöser und intramuskulärer Anwendung -

2. EINLEITUNG

Benzodiazepinderivate werden heute in der Medizin in vielen Fachrichtungen eingesetzt. Wegen ihrer anxiolytischen, sedierenden und antikonvulsiven Wirkung sind sie in der Anaesthesie für die Praemedikation und für die Narkoseeinleitung bei Mononarkosen und Kombinationsnarkosen geeignet. Zusätzlich kann ihre Gabe unerwünschte Nebenwirkungen anderer Medikamente abschwächen oder vermeiden. Da ihre spezifische Wirkung sich oft additiv bzw. potenzierend auf die anderer in der Anaesthesie verwendeter Pharmaka auswirkt, können diese eingespart werden (19).

Die pharmazeutische Industrie sucht nach Benzodiazepinen mit steigender Wirkungspotenz bei Verminderung der bisherigen Nachteile, nämlich:

- der langen Halbwertszeit, den damit verbundenen Möglichkeiten eines medikamentösen Überhangs und der Kumulierungsgefahr,
- der gefäß- und gewebsschädigenden Wirkung der Lösungsvermittler, die notwendig sind, um das Problem der schlechten Löslichkeit und das Problem der schlechten Lösungsstabilität dieser hydrophoben Substanzen zu lösen (27).

Dieser Zielsetzung entsprechend entwickelte die Firma Schering das Lormetazepam (Noctamid ^{R}). Es handelt sich dabei um ein stark wirksames Benzodiazepinderivat, das über eine ausgeprägte anxiolytische, sedierende, schlafeinleitende, krampfhemmende und muskelentspannende Wirkung verfügt (4). Lormetazepam hat sich in quantitativen, pharmakologischen Vergleichsuntersuchungen älteren Benzodiazepinabkömmlingen bei verminderten Nachteilen in der Wirkung als überlegen und

wirkungsstärksten, klinisch genutzten Vertretern als ebenbürtig erwiesen (21). Neben seiner guten Verträglichkeit und der fehlenden Gewöhnung zeichnet sich Lormetazepam vor allem durch einen fehlenden Hangover aus (21). Lormetazepam kann intravenös, intramuskulär und oral verabreicht und damit gut den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

Von älteren Benzodiazepinen sind folgende Nebenwirkungen, die abhängig vom jeweiligen Derivat mehr oder weniger im Vordergrund stehen, bekannt:

- trockene Mundschleimhaut
- schwerfällige Sprache
- Doppelbilder
- Schwindel
- Visionen
- Ataxie
- Gedächtnisstörungen bis hin zur retrograden Amnesie
- Unruhe
- Atemdepression geringen Ausmaßes
- Verminderung der Herzfrequenz
- Kälte- bzw. Hitzegefühl während der Injektion
- Schmerzen bei der Injektion
- Gefäß- bzw. Gewebsschädigung

Der Einsatz neuer Medikamente ist nur dann gerechtfertigt, wenn deren gewünschte spezifische Wirkung in einem günstigen und verantwortbaren Verhältnis zu den vorhandenen Nebenwirkungen steht.
Die Erprobung neuer Pharmaka ist nur dann sinnvoll, wenn ihre Wirkungen wie ihre Nebenwirkungen mit bereits bekannten Derivaten verglichen werden. Bei den Benzodiazepinen bietet sich für einen Vergleich das Diazepam (Valium ^{R}) an, da es die am meisten verwendete und untersuchte Substanz dieser Gruppe ist.

3. ZIELSETZUNG

Diese Studie soll die Gefäß- und Muskelschädigung des Lormetazepam im Vergleich zum Diazepam untersuchen und zwar durch:

1. eine vergleichende Untersuchung der Venenverträglichkeit bei Injektion in eine Unterarmvene

2. eine vergleichende Untersuchung der Venenverträglichkeit bei Injektion in das System einer laufenden Infusion am Unterarm

   Diese beiden Untersuchungen werden an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt.

3. eine Überprüfung der Venenverträglichkeit bei fraktionierter Gabe in eine Dauerinfusion am Unterarm als klinische Prüfung

4. einen kontrollierten Vergleich der intramuskulären Verträglichkeit beider Substanzen in einer klinischen Prüfung.

4. METHODIK

4.1 Pharmaka

4.1.1 Lormetazepam (Noctamid R)

Lormetazepam ist ein 1,4 Benzodiazepin mit anxiolytischer, sedativ-hypnotischer, antikonvulsiver und muskelrelaxierender Wirkung (4). Seine chemische Bezeichnung ist 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4 benzodiazepin-2-on (Abb. 1). Das Molekulargewicht beträgt 335,19. Lormetazepam wird rasch und vollständig resorbiert, weist eine hohe Membrangängigkeit auf und wird mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden innerhalb von 3 Tagen vollständig ausgeschieden, zu 97 % über die Nieren (23).

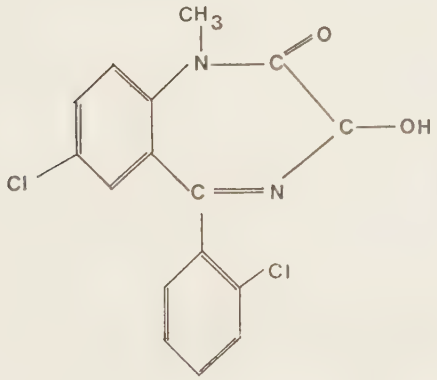

Abb. 1: Lormetazepam (Noctamid R)

Die verwendete Injektionslösung enthält 0,2 mg/ml Lormetazepam und als Lösungsvermittler 5 g Propylenglycol, 0,829 mg Natriumacetattrihydrat, 0,2 mg Essigsäure und ad 10 ml Wasser für Injektionszwecke.
Die Injektionslösung hat einen pH von 7,7.

4.1.2 Diazepam (Valium R)

Diazepam ist auch heute noch das am häufigsten verwendete Benzodiazepinderivat. Das kristalline, farblose, nicht wasserlösliche Pharmakon (20) besitzt anxiolytische, sedierende, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung. Seine chemische Bezeichnung ist 7-Chlor-1-methyl-5-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (Abb. 2) (2). Das Molekulargewicht ist 284,7.
Der Abbau erfolgt relativ langsam; Metabolite werden erst im Verlauf einiger Tage restlos ausgeschieden. Diazepam wird mit einer Halbwertszeit von 20 bis 50 Stunden eliminiert; es weist deshalb eine hohe Kumulationsgefahr auf (14).

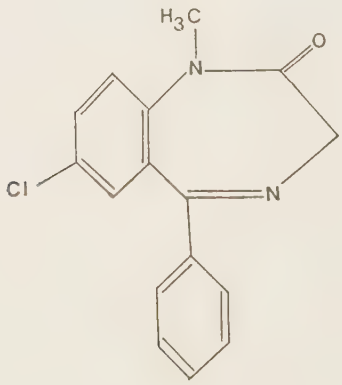

Abb. 2: Diazepam (Valium R)

Die verwendete Injektionslösung enthält 5 mg/ml Diazepam (6) und als Lösungsvermittler 414,0 mg Propylenglycol, 85,4 mg Äthylalkohol, 15,7 mg Benzylakohol, 42 mg Natriumbenzoat und 1 ml Aqua destillata.
Die gelbliche Lösung besitzt ölige Konsistenz und hat bei 20 °C einen pH von 6,8 (2).

4.2 Anzahl der Probanden und Patienten, Gruppeneinteilung

4.2.1 Venenverträglichkeit nach intravenöser Injektion (= Gruppe A)

An dieser Prüfung nehmen 25 Probanden teil (Übersicht Tab. 19).

4.2.2 Venenverträglichkeit nach Injektion in eine Infusion (= Gruppe B)

An dieser Prüfung nehmen 25 Probanden teil (Übersicht Tab. 19).

4.2.3 Intramuskuläre Verträglichkeit (= Gruppe C und Gruppe D)

Die Untersuchung wird in 2 Gruppen mit je 25 Patienten durchgeführt. Dabei wird in der Gruppe C nur Lormetazepam, in der Gruppe D nur Diazepam geprüft (Übersicht Tab. 20).

4.2.4 Venenverträglichkeit nach fraktionierter i.v.-Applikation (= Gruppe E)

An der Prüfung nehmen 10 Patienten teil (Übersicht Tab. 20).

4.3 Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien

Die Aufstellung der in vielen Versuchsreihen gewonnenen und bewährten Kriterien erfolgt nach Angabe von Professor A. Doenicke.

4.3.1 Bei Probanden, Gruppe A und Gruppe B

Probanden müssen folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Alter: 18 - 36 Jahre
- Gewicht: 50 - 90 kg
- keine pathologischen klinischen Befunde
- keine bekannten Gerinnungsstörungen
- keine akuten oder chronischen Organerkrankungen
- keine akute oder chronische Nierenfunktionsstörung
- keine bekannte Benzodiazepinallergie
- keine Einnahme von Bezodiazepinen in den letzten 5 Tagen vor der Teilnahme
- keine Drogenabhängigkeit
- freiwillige Teilnahme.

Die Probanden müssen zum Versuch mit einer Karenzzeit von 6 Stunden nüchtern erscheinen.

4.3.2 Bei Patienten, Gruppen C, D, E

Patienten der Gruppe C und der Gruppe D sind zur Teilnahme an der Studie geeignet, wenn sie:

- als Patienten der Wachstation der Chirurgischen Poliklinik der Universität sedierend therapiert werden müssen;
- keine Verletzungen aufweisen, die einer intramuskulären Injektion in den linken bzw. rechten Oberschenkel entgegenstehen;

- einen Quickwert haben, der größer als 75 % ist;
- nicht durch eine Begleitmedikation in ihrer Aussagefähigkeit zur Schmerzempfindung beeinträchtigt sind.

Als Patienten der Gruppe E sind alle die geeignet, die wegen eines chirurgischen Eingriffs eine Kombinationsnarkose, unter Einbezug von Benzodiazepinen, erhalten.

4.4 Experimentelles Design

Die Untersuchung wird durchgeführt:

- für die Gruppen A und B als randomisierte, einfache Blindstudie in einem "cross-over-Verfahren" mit Probanden.
  Dies hat gegenüber einer klinischen Prüfung den entscheidenden Vorteil, daß beim Beurteilen der Wirkung die vielfältigen Einflüsse nicht berücksichtigt zu werden brauchen, die durch Krankheit, chirurgischen Eingriff oder Begleitmedikation auftreten.
  Wegen einer möglichen, individuell unterschiedlichen Reaktionslage wird Wert darauf gelegt, beide Untersuchungen im "cross-over-Verfahren" durchzuführen.
  Dem Untersucher ist das jeweils verabreichte Pharmakon zwangsläufig bekannt. Es ist nämlich nicht möglich, Diazepam wegen seiner Löslichkeitseigenschaften auf ein Volumen zu verdünnen, das der applizierten Lormetazepam-Dosis entsprochen hätte.
- für die Gruppen C und D als vergleichende Untersuchung in einer einfachen Blindstudie;
- für die Gruppe E als einfache Blindstudie.

Die Randomisierungspläne für die Gruppen A und B (Tab. 1 und Tab. 2) wurden von der Statistikabteilung der Firma Schering, Berlin, erstellt.

4.5 Dosierung der Präparate

4.5.1 Gruppen A und B

Diazepam	7 mg/70 kg Körpergewicht
Lormetazepam	1 mg/70 kg Körpergewicht

4.5.2 Gruppen C und D

Diazepam	10 mg (2 ml)
Lormetazepam	0,4 mg (2 ml)

4.5.3 Gruppe E

Lormetazepam	0,4 mg; 0,6 mg; 0,8 mg in bedarfsgerechter Reihenfolge innerhalb von 3 Stunden.

4.6 Meßparameter

4.6.1 Gruppen A und B

Feststellung des Injektionsschmerzes: Beurteilung nach

subjektiven Kriterien: - Schmerzangabe des Probanden bei der Injektion

objektiven Kriterien : - mimische Schmerzreaktion
- spontane Unmutsäußerung

Feststellung von Venenreaktion durch Untersuchung 24 Std. und 48 Std. post injectionem auf:

- Entzündung (= Rötung)
- Phlebitis (= Rötung + Schmerz)
- Thrombophlebitis (= Rötung + Schmerz + Verhärtung) (32; 12).

Bei jedem Auftreten von Venenreizungen werden weitere Kontrollen bis zur Besserung durchgeführt.
Die gewonnenen Parameter werden auf einem in Anlage 1 wiedergegebenen Datenbogen dokumentiert.

4.6.2 Gruppen C und D

Feststellung des Injektionsschmerzes nach den gleichen Kriterien wie bei den Gruppen A und B. Die Feststellung der lokalen Verträglichkeit erfolgt durch eine Untersuchung nach 12 Std. auf spontane Schmerzangabe, Klopfschmerz und Verhärtung.
Die Dokumentation wird auf einem in Anlage 2 wiedergegebenen Datenbogen vorgenommen.

4.6.3 Gruppe E

Die Injektionsschmerzen werden nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei den Gruppen A und B festgestellt. Venenreaktionen werden durch Untersuchung der entsprechenden Vene nach 2 und 7 Tagen auf die gleichen Merkmale wie bei den Gruppen A und B ermittelt.
Die Daten werden auf einem in Anlage 3 wiedergegebenen Dokumentationsbogen eingetragen.

4.7 Versuchsdurchführung

4.7.1 Gruppe A: intravenöse Injektion

Alle Untersuchungen werden im Juni/Juli 1979 in den Laborräumen der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München von Montag bis Freitag zwischen 16 und 18.30 Uhr durchgeführt. Die Probanden haben seit 6 Stunden nichts mehr gegessen und getrunken. Vor ihrer Zulassung zum Versuch wird auf einem Fragebogen eine klinische Anamnese erhoben und eine genaue Probandeninformation durchgeführt.
Zu Versuchsbeginn liegt der Proband entspannt auf einer Liege. Die Untersuchung erfolgt in 2 Abschnitten, beim ersten Durchgang wird die Injektion grundsätzlich in den rechten Unterarm, beim zweiten, nach 1 Woche, in den linken Arm appliziert. Vor der Injektion wird an dem Arm, der punktiert werden soll, eine Staumanschette oberhalb der Ellenbeuge, am anderen Oberarm eine RR-Manschette und ein Stethoskop zur Blutdruckmessung angelegt. Der an der Staumanschette eingestellte Druck entspricht immer dem arteriellen Mitteldruck.
Die Substanz, die nach dem Randomisierungsplan injiziert werden muß, wird in einer Einmalspritze aufgezogen. Für Diazepam wird dazu eine 2 ml Injektionsspritze benutzt, nachdem die genaue Dosis mit einer Tuberkulinspritze abgemessen ist. Für Lormetazepam wird eine 5 ml Injektionsspritze verwendet. Die Prüfsubstanz wird am Unterarm circa 10 cm proximal vom Handgelenk in eine größere Vene mit einer Einmalkanüle Sterikan[R] Nr. 1 innerhalb von 60 Sekunden injiziert. Ist die geforderte Vene am Unterarm nicht auffindbar, wird eine Cubitalvene punktiert. Durch Aspiration und genaue Beobachtung während der Injektion wird die Kanüle auf intravasale Lage überprüft; nach Injektionsende wird sie sofort entfernt. Entsteht bei der Punktion der Vene wegen einer Durchstechung ein Hämatom,

oder liegt die Nadel paraluminal, so wird eine zweite Punktion mindestens 10 cm proximal des ersten Einstichs an einer anderen weitlumigen Vene des gleichen Unterarms durchgeführt. Die Prüfsubstanz wird dann mit der zweiten Nadel injiziert. Die Probanden werden während der Injektion auf ihre mimische Reaktion bzw. spontane Unmutsäußerung beobachtet und danach zum Injektionsschmerz befragt. Anschließend wird ihnen ein Fragebogen mitgegeben, in den sie ihre Beobachtungen nach 24 und 48 Stunden eintragen sollen. Sie werden aufgefordert, sich beim Auftreten einer Venenreaktion persönlich wieder vorzustellen. So kann diese nämlich inspiziert und gegebenenfalls eine Therapie eingeleitet werden. Die zweite Injektion mit der jeweils anderen Substanz erfolgt im Abstand von 1 Woche in der gleichen Weise.

4.7.2 Gruppe B: Injektion in das System einer laufenden Infusion

Die Untersuchung wird im Juli 1979 durchgeführt. Die Versuchsbedingungen sind die gleichen wie bei Gruppe A, mit folgenden Ausnahmen:
Am Unterarm wird zunächst rechts, in der zweiten Sitzung links, eine Infusion mit 250 ml Laevulose 5 % angelegt. Die Auswahl der Infusionslösung erfolgt in Abstimmung mit der Firma Schering; dabei wird besonders auf Gefäßfreundlichkeit und gute Lösungseigenschaften gegenüber den Prüfsubstanzen geachtet. Diesen Forderungen entsprechen eine 5 %-ige Laevulose-Lösung und eine Elektrolyt-Grundlösung.
Für die Infusion wird circa 10 cm proximal vom Handgelenk eine größere Unterarmvene mit einer Dauerkanüle, Abbocath Nr. 18, punktiert. Die Lage des Teflon-Katheters wird dann durch Abtropfenlassen von Blut und Anhängen der vorbereiteten Infusion mit einem Infusionsbesteck Sangofix ^{R} Air, mit Belüf-

tung, auf korrekte, intravasale Lage überprüft. Die Infusionsgeschwindigkeit wird auf eine mittlere Tropfzahl von etwa 50 pro Minute eingestellt. Zwei Minuten später wird die Infusionsgeschwindigkeit auf freien Durchlauf erhöht und mit der Injektion in das System der laufenden Infusion begonnen. Eine Minute nach Injektionsende wird die Tropfgeschwindigkeit reduziert und so einreguliert, daß die restliche Infusionszeit noch circa 30 Minuten beträgt; danach wird die Kanüle entfernt.

4.7.3 Gruppe C und Gruppe D: intramuskuläre Injektion

Die Untersuchung wird von September bis November 1979 in der Wachstation der Chirurgischen Poliklinik der Universität durchgeführt. Die Prüfsubstanzen werden ausschließlich zur Sedierung für die Nacht gegeben, wobei besonders darauf geachtet wird, daß die Patienten vor der Injektion nicht unter der Wirkung von Analgetika stehen. Wenn zur gleichen Zeit Schmerzmittel erforderlich sind, werden diese mit geringer zeitlicher Verzögerung nach dem Sedativum intravenös gegeben.
Als Injektionsort wird der M. vastus lateralis des rechten Oberschenkels gewählt, weil die Injektion an dieser Stelle auch bei adipösen Patienten mit großer Sicherheit wirklich intramuskulär erfolgt und auch während der Injektion eine Beobachtung des Patienten möglich ist.
Nach Aufforderung an den Patienten, seine Beinmuskulatur zu entspannen, erfolgt die Injektion möglichst schnell und tief in senkrechter Stichrichtung mit einer Einmalkanüle Sterikan R Nr. 12. Die Injektionszeit beträgt für Lormetazepam, das nur die Gruppe C erhält, und für Diazepam, das nur die Gruppe D bekommt, 10 Sekunden. Nach der Injektion wird die Kanüle sofort entfernt und die Injektionsstelle mit Filzschreiber markiert.

Während der Injektion wird die objektive Reaktion beobachtet, danach wird die subjektive Reaktion und die Schmerzempfindlichkeit des Patienten erfragt. Nach 12 Stunden wird die Injektionsstelle nachuntersucht.

4.7.4 Gruppe E: fraktionierte Injektion in eine Infusion

Die Untersuchung findet von Oktober bis Dezember 1979 in einem Operationssaal der Chirurgischen Poliklinik der Universität statt. Die Patienten erhalten wegen eines chirurgischen Eingriffs eine intravenöse Kombinationsnarkose. Zusätzlich zu der dafür erforderlichen Verweilkanüle, die entweder am linken Unterarm oder als zentralvenöser Katheter angelegt ist, wird am rechten Unterarm, wie unter Ziffer 4.7.2, Gruppe B, beschrieben, eine zweite Infusion mit einer Verweilkanüle, Abbocath Nr. 18, angelegt. Über diesen Katheter werden nur Elektrolyt-Lösungen infundiert. Lormetazepam wird in den drei vorgesehenen Dosierungen ausschließlich nach Kriterien der Narkoseführung jeweils innerhalb von 15 Sekunden in einem Gesamtzeitraum von maximal 3 Stunden in die Infusion injiziert. Dazu wird die Infusionsgeschwindigkeit von circa 50 Tropfen pro Minute, jeweils bis 1 Minute nach Injektionsende, auf freien Durchlauf erhöht. Nach Ende der Operation werden bei 6 Patienten Infusion und Kanüle entfernt, bei 4 Patienten kann dies aus medizinischen Gründen erst am nächsten Tag durchgeführt werden. Nach der 1. Injektion, die der Patient zur Narkoseeinleitung erhält, werden die objektiven und subjektiven Schmerzkriterien festgestellt. Am 2. und 7. postoperativen Tag wird dann die Nachuntersuchung auf mögliche Venenreizungen durchgeführt.

4.8 Ethik und Sicherheit

4.8.1 Ethik

Die Probanden und Patienten werden über Ziel, Ablauf und Risiken der geplanten Arzneimittelprüfung genau informiert. Nach der Information unterzeichnen die Probanden eine Einverständniserklärung. Die Patienten erklären ihre Zustimmung durch ihre rechtswirksame Einwilligung in die notwendige Therapie. Für eventuell auftretende Schäden ist die Schering AG haftpflichtig.

4.8.2 Sicherheit

Die Sicherheit von Probanden und Patienten ist durch die Prüfergebnisse einer Reihe von bereits abgeschlossenen Studien am Menschen bezüglich Wirkung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen mit Dosierungen zwischen 0,063 und 4,0 mg Gesamtdosis Lormetazepam pro 70 kg Körpergewicht gewährleistet (4; 22; 23; 29).

Probanden:
An der Prüfung nehmen nur Probanden teil, die physisch und psychisch gesund sind. Dieses wird durch die Einschluß- bzw. Ausschlußkriterien von Prof. Doenicke kontrolliert.
Während der Prüfung und bis zu zwei Stunden danach steht ein erfahrener Arzt zur Verfügung, die Probanden sind gehalten, die Wirkung der Medikamente auf Liegen in der Abteilung abklingen zu lassen.
Es ist ein ärztlicher Dienst eingerichtet, so daß ein telefonischer Kontakt zwischen Proband und Arzt jederzeit, ein persönlicher nach Anfahrt, möglich ist.

Patienten:
An der Prüfung nehmen unter strenger Beachtung der Ein- bzw. Ausschlußkriterien nur Patienten teil, die sedierend therapiert werden müssen. Da die Patienten entweder bereits auf der Aufwachstation liegen oder nach Beendigung der Operation dorthin verlegt werden, ist die ständige Anwesenheit eines Arztes sichergestellt.

4.9 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung werden für die Gruppen A und B der χ^2-Test als Zweistichprobentest für paarige Beobachtungen und für die Gruppen C und D der χ^2-Test als Zweistichprobentest für unverbundene Stichproben angewendet.
Die Berechnungen werden auf einer Großrechenanlage durch die statistische Abteilung der Firma Schering durchgeführt.

5. ERGEBNISSE

5.1 Injektionsschmerz

Die Aussagen zum Injektionsschmerz sind unterteilt in einen subjektiven und in einen objektiven Anteil; als subjektiv wird die eigene Beurteilung durch den Probanden/Patienten bewertet, als objektiv die Beobachtung des Untersuchers.

5.1.1 Gruppe A, Lormetazepam

5 Probanden (20 %) klagen über leichte bis starke Injektionsschmerzen, 20 (80 %) verspüren subjektiv keinen Injektionsschmerz. Objektiv wird bei 3 Probanden (12 %) eine leichte bis starke Schmerzreaktion beobachtet, bei 22 (88 %) dagegen keine. Das Ergebnis ist in Tab. 3 dargestellt, Tab. 9 unterscheidet zusätzlich nach dem Geschlecht.

Tab. 3: Injektionsschmerz nach i.v.-Applikation von 1 mg/70 kg KG Lormetazepam

objektiv	Schmerzreaktion	subjektiv
1 (4 %)	stark	2 (8 %)
1 (4 %)	mittel	1 (4 %)
1 (4 %)	leicht	2 (8 %)
22 (88 %)	keine	20 (80 %)

5.1.2 Gruppe A, Diazepam

Es äußern 11 Probanden (44 %) subjektiv leichte bis starke Schmerzen, 14 (56 %) keine. Objektiv wird bei 6 (24 %) eine Schmerzreaktion beobachtet, bei 19 (76 %) keine. Tab. 4 gibt das Ergebnis, Tab. 10 eine Ergebnisunterscheidung nach dem Geschlecht wieder.

Tab. 4: Injektionsschmerz nach i.v.-Applikation von 7 mg/70 kg KG Diazepam

objektiv	Schmerzreaktion	subjektiv
1 (4 %)	stark	1 (4 %)
0	mittel	2 (8 %)
5 (20 %)	leicht	8 (32 %)
19 (76 %)	keine	14 (56 %)

5.1.3 Vergleich

Weder nach Lormetazepam noch nach Diazepam geben 13 Probanden Schmerz an, 4 Probanden dagegen geben solche nach beiden Medikamenten an. 7 Probanden geben Schmerzen nach Diazepam an, nicht jedoch nach Lormetazepam und ein Proband gibt welche nach Lormetazepam, nicht jedoch nach Diazepam an.
Die Unterschiede in den subjektiv geäußerten Injektionsschmerzen sind signifikant.

Bei 17 Probanden wird weder nach Lormetazepam noch nach Diazepam eine Schmerzreaktion beobachtet, bei 1 eine nach beiden Medikamenten. Bei 2 Versuchspersonen wird nur eine nach Lormetazepam und bei 5 nur eine nach Diazepam gesehen.

Die Unterschiede in den objektiv beobachteten Schmerzreaktionen sind signifikant.

5.1.4 Gruppe B, Lormetazepam

Keiner der 25 Probanden gibt ein Schmerzempfinden an; es werden auch bei keinem Probanden Schmerzreaktionen beobachtet. Die Übersicht zeigt Tab. 5, Unterschiede nach dem Geschlecht zeigt Tab. 11.

Tab. 5: Injektionsschmerz nach i.v.-Applikation von 1 mg/70 kg KG Lormetazepam

objektiv	Schmerzreaktion	subjektiv
0	stark	0
0	mittel	0
0	leicht	0
25 (100 %)	keine	25 (100 %)

5.1.5 Gruppe B, Diazepam

3 Probanden äußern leichte Schmerzen, 22 keine. Ebenfalls bei 3 Probanden (12 %) wird eine leichte Schmerzreaktion beobachtet, bei 22 (88 %) keine. Tab. 6 zeigt das Ergebnis unaufgeschlüsselt, Tab. 12 zeigt es spezifiziert nach dem Geschlecht.

Tab. 6: Injektionsschmerz nach i.v.-Applikation von 7 mg/70 kg KG Diazepam

objektiv	Schmerzreaktion	subjektiv
0	stark	0
0	mittel	0
3 (12 %)	leicht	3 (12 %)
22 (88 %)	keine	22 (88 %)

5.1.6 Vergleich

Bei der subjektiven Schmerzäußerung geben 22 Probanden nach keinen Präparat Schmerzen an, 3 geben Schmerzen allein nach Diazepam an. Nach Lormetazepam gibt kein Proband Injektionsschmerzen an.
Die Unterschiede in den subjektiv geäußerten Injektionsschmerzen sind signifikant.
Bei 22 Probanden wird bei keinen Pharmakon eine Schmerzreaktion beobachtet, bei 3 allein eine nach Diazepam gesehen. Nach Lormetazepam wird keine festgestellt.
Die Unterschiede in den objektiv beobachteten Schmerzreaktionen sind signifikant.

5.1.7 Vergleich zwischen den Gruppen A und B

Bei den subjektiven und den objektiven Injektionsschmerzen wird eine Abnahme in der Gruppe B gegenüber der Gruppe A festgestellt, dargestellt in Tab. 13 für Lormetazepam und in Tab. 14 für Diazepam.

5.1.8 Gruppe C

15 Patienten (60 %) äußern einen leichten bis starken Injektionsschmerz, 10 (40 %) verspüren subjektiv keinen Schmerz. Eine leichte bis starke Schmerzreaktion wird bei 11 Patienten (44 %) beobachtet, bei 14 (56 %) wird keine festgestellt. Für schmerzempfindlich halten sich 10 Patienten (40 %), für schmerzunempfindlich dagegen 15 (60 %).
Tab. 7 und Abb. 3 stellen das Ergebnis dar, Tab. 15 spezifiziert nach der Schmerzempfindlichkeit, Tab. 16 nach dem Geschlecht.

Tab. 7: Injektionsschmerz bei i.m-Applikation von 0,4 mg (2 ml) Lormetazepam

objektiv	Schmerzreaktion	subjektiv
2 (8 %)	stark	3 (12 %)
1 (4 %)	mittel	2 (8 %)
8 (32 %)	leicht	10 (40 %)
14 (56 %)	keine	10 (40 %)

5.1.9 Gruppe D

17 Patienten (68 %) klagen über leichte bis starke Schmerzen, 8 (32 %) empfinden subjektiv keine.
An 11 Patienten (44 %) wird eine leichte bis starke Schmerzreaktion beobachtet, an 14 (56 %) werden keine festgestellt. Für schmerzempfindlich halten sich 8 Patienten (32 %), für unempfindlich 17 (68 %).
Das Ergebnis ist in Tab. 8 und in Abb. 4 dargestellt, Tab. 17 differenziert nach der Schmerzempfindlichkeit, Tab. 18 nach dem Geschlecht.

Tab. 8: Injektionsschmerz bei i.m.-Applikation von 10 mg (2 ml) Diazepam

objektiv	Schmerzreaktion	subjektiv
1 (4 %)	stark	2 (8 %)
1 (4 %)	mittel	1 (4 %)
9 (36 %)	leicht	14 (56 %)
14 (56 %)	keine	8 (32 %)

5.1.10 Vergleich zwischen Gruppe C und Gruppe D

60 % der Patienten empfinden die Lormetazepam-Injektion als schmerzhaft, 68 % die Diazepam-Injektion. Die mittleren und starken Schmerzempfindungen überwiegen aber in der Lormetazepam-Gruppe (20 % gegen 12 % bei Diazepam).
Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

5.1.11 Gruppe E

Bei allen Patienten, die mit Lormetazepam oral prämediziert sind, werden keine subjektiven und keine objektiven Merkmale für Injektionsschmerzen bei der Einleitungsdosis beobachtet.

5.2 Intramuskuläre Verträglichkeit

Bei allen Patienten der Gruppe C und bei allen der Gruppe D wird 12 Stunden nach der Injektion kein Spontanschmerz, keine schmerzhafte Reaktion nach Beklopfen der Injektionsstelle und keine Verhärtung derselben festgestellt.

Abb. 3: Injektionsschmerz bei i.m.-Applikation von 0,4 mg (2 ml) Lormetazepam

Intramuskuläre Verträglichkeit

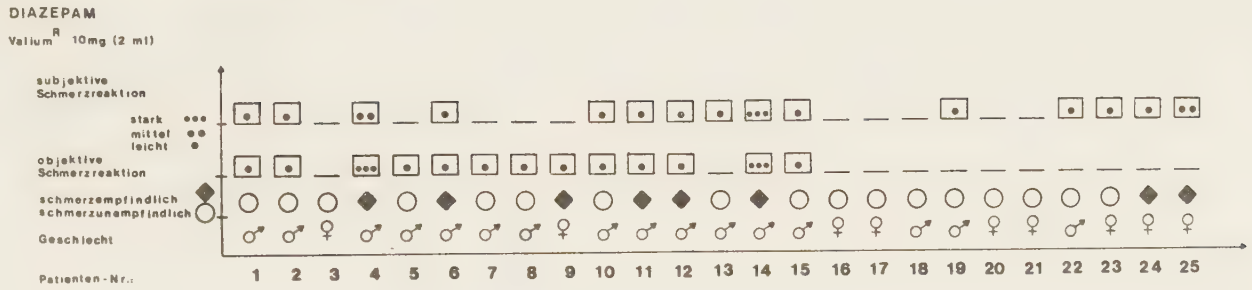

Abb. 4: Injektionsschmerz bei i.m.-Applikation von 10 mg (2 ml) Diazepam

5.3 Venenreaktion

5.3.1 Gruppe A, Lormetazepam

Es treten 4 mal Reizungen unterschiedlicher Intensität auf: 1 mal Rötung, 2 mal Phlebitis und 1 mal Thrombophlebitis. Alle Reaktionen heilen innerhalb von 3 Tagen spontan ab, in der Ausdehnung ist keine länger als 10 cm. Abb. 5 zeigt eine genaue Darstellung.

5.3.2 Gruppe A, Diazepam

Bei den gleichen Probanden werden mit diesem Pharmakon 7 Reaktionen festgestellt: 5 mal Phlebitis, 2 mal Thrombophlebitis. Die Ausdehnung der Venenveränderungen erreicht bis zu 25 cm, die Abheilung erfolgt in einem Fall erst nach 1 Woche unter konservativer Therapie. Eine Einzeldarstellung erfolgt in Abb. 5.

5.3.3 Vergleich

Bei 16 Probanden tritt weder nach Lormetazepam noch nach Diazepam eine Venenreaktion auf, bei 2 Probanden kommt es nach beiden zu einer Reaktion. Allein nach Lormetazepam haben 2 Versuchspersonen eine Irritation, nur nach Diazepam sind es 5. Die Schädigungen sind nach Diazepam in der gemessenen Länge und in der zeitlichen Dauer ausgeprägter als nach Lormetazepam. Aber: die Unterschiede in der Anzahl der Venenreaktionen sind nicht signifikant.

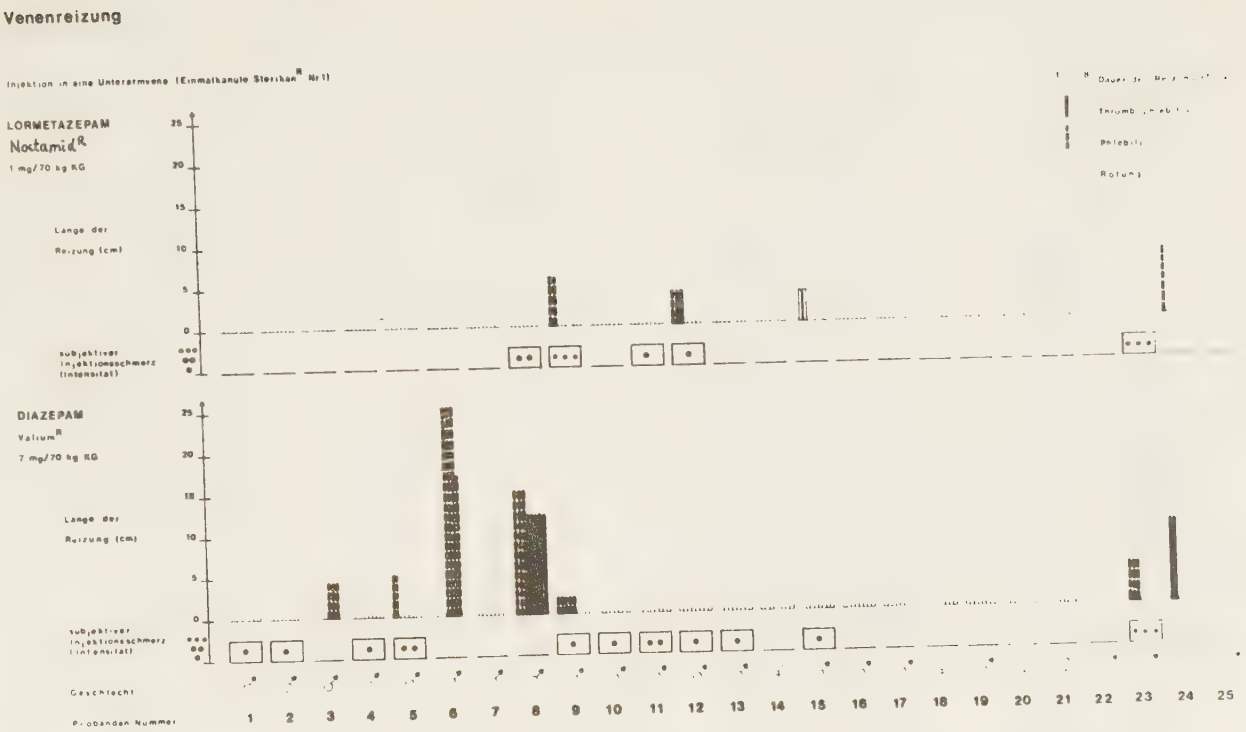

Abb. 5: Gruppe A, Venenreizungen nach i.v.-Applikation von Lormetazepam und Diazepam

5.3.4 Gruppe B, Lormetazepam

Es werden 6 Venenreaktionen dokumentiert: 3 mal Rötung, 2 mal Phlebitis und 1 mal Thrombophlebitis. Alle Reizungen heilen innerhalb von 3 Tagen spontan ab, keine hat eine längere Ausdehnung als 12 cm. Die genaue Darstellung zeigt Abb. 6.

5.3.5 Gruppe B, Diazepam

Es werden ebenfalls 6 Venenreaktionen ermittelt: 1 mal Rötung, 3 mal Phlebitis und 2 mal Thrombophlebitis. In einem Fall heilt die Reizung nach konservativer Therapie erst nach 6 Tagen ab, die übrigen Reaktionen heilen spontan innerhalb von 4 Tagen ab. Die Venenveränderungen erreichen eine Länge bis zu 20 cm; das Einzelergebnis gibt Abb. 6 wieder.

5.3.6 Vergleich

Nach keinem der beiden Medikamente haben 15 Probanden eine Reaktion, nach beiden dagegen haben 3 eine Reizung. Allein auf Lormetazepam reagieren 3 Versuchspersonen, allein auf Diazepam 4.
Die Reizungen nach Diazepam sind in ihrer Ausprägung deutlicher als nach Lormetazepam.
Aber: die Unterschiede in der Anzahl der Venenreaktionen sind nicht signifikant.

5.3.7 Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B

Anzahl und Ausprägung aufgetretener Venenreaktionen weisen trotz veränderter Bedingungen nur geringe Unterschiede auf bei Applikation des gleichen Pharmakons.

5.3.8 Gruppe E

Keiner der 10 Patienten bekam eine Venenreizung.

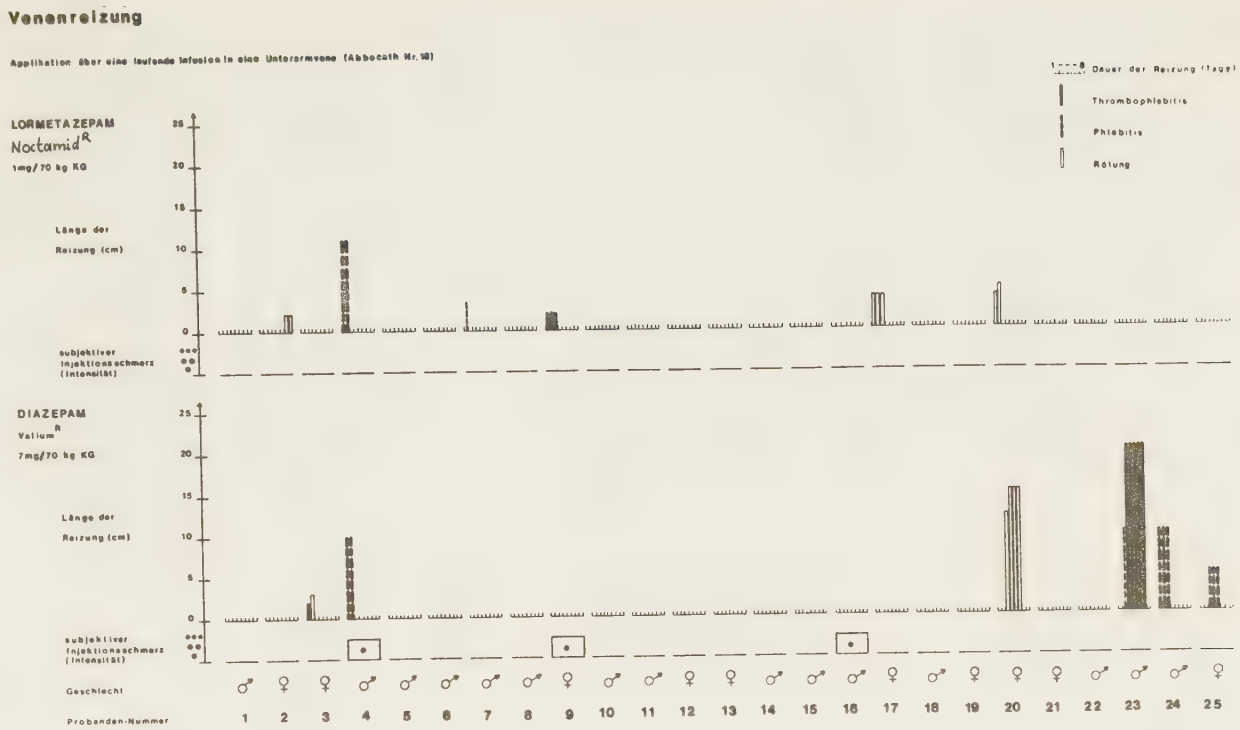

Abb. 6: Gruppe B, Venenreizungen nach i.v.-Applikation von Lormetazepam und Diazepam

6. DISKUSSION

Bei der Untersuchung der lokalen Verträglichkeit nach intravenöser und intramuskulärer Injektion gilt es festzustellen, inwieweit die applizierten Prüfsubstanzen einen Schmerzreiz während der Injektion und eine spätere Gewebeveränderung verursachen.
Grundsätzlich muß davon ausgegangen werden, daß jede parenteral applizierte Substanz potentiell gewebsschädigende Eigenschaften aufweist, solange nicht das Gegenteil erwiesen ist (11; 24). Bei den Benzodiazepinen werden hauptsächlich die Lösungsvermittler für diese Schädigung angeschuldigt (27). In ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung wird die Ursache für die Unterschiede in der Gewebereizung der einzelnen Diazepine gesehen (12). Einen ersten Hinweis, daß auch der jeweiligen Substanz selbst eine schädigende Wirkung zukommt, geben die beobachteten Venenreizungen nach Midazolam. Hier wird nämlich die Substanz, die erstmals in wasserlöslicher Form vorliegt, ohne Lösungsvermittler appliziert (5).

6.1 Injektionsschmerz

Kombinationen von Medikament und Lösungsvermittler, von denen jede einzelne Substanz das Gewebe schädigen kann, können Injektionsschmerzen verursachen (30). Die Angaben über die Häufigkeit solcher Schmerzen schwanken in der Literatur stark, zwischen 8 % und 100 % (2; 6).
Während eine Injektion in eine kleine Vene des Handrückens bei Lormetazepam allen Probanden Injektionsschmerzen zufügt (8), nimmt allein durch die Wahl einer größer lumigen Unterarmvene der Reizschmerz von 100 % auf 20 % ab; wird das Pharmakon in

das System einer laufenden Infusion gespritzt, treten keine Schmerzen mehr auf (Tab. 3; 5).
Bei Diazepam wird ebenfalls eine deutliche Verminderung der Schmerzquantität und der Schmerzqualität bei Zunahme des Venendurchmessers vom Handrücken (8) zum Unterarm festgestellt; die Applikation in das System der laufenden Infusion bringt eine nochmalige Verminderung der Anzahl und der Intensität des Schmerzempfindens (Tab. 4; 6).
Die Feststellung, die A. Holdcraft et al. (16) für Etomidate treffen, gilt auch für Benzodiazepine: die Injektionsschmerzen sind abhängig vom Injektionsort; sie nehmen von einer Vene des Handrückens über eine Vene am Unterarm hin zur Cubitalvene ab. Sie sind also abhängig vom Durchmesser der Vene. Sie sind aber auch abhängig von der Art der Applikation, wie die weitere Schmerzverminderung bei Injektion in das System einer Infusion zeigt.
Der Einfluß der Prämedikation kann in der durchgeführten Untersuchung nicht geklärt werden, weil schon durch die Infusion allein keine Schmerzen mehr auftreten.

Bei der intramuskulären Injektion zeigt sich die bekannte, schmerzerzeugende Qualität von Diazepam (10). Bei gleichem Volumen von 2 ml sind die Schmerzreaktionen nach Diazepam und Lormetazepam als vergleichbar anzusehen. In einer nicht veröffentlichten Untersuchung mit 0,6 mg (3 ml) Lormetazepam zeigen sich vermehrte und verstärkte Schmerzreaktionen. Dafür dürfte weniger die Substanz selbst, als vielmehr das zunehmende Volumen und damit die zunehmende Menge des Lösungsvermittlers verantwortlich sein (10).

Mit einer Ausnahme gibt es bei denselben Probanden immer Schmerzreaktionen nach Diazepam, wenn welche nach Lormetazepam auftreten (Abb. 5; 6), nicht jedoch im umgekehrten Fall. Diese individuelle Reaktion könnte abhängen von einer zu fordernden unterschiedlichen "Schädigungspotenz",

die bei Diazepam als größer anzunehmen wäre als bei Lormetazepam. Die leichten Schmerzreize nach Diazepam trotz laufender Infusion erhärten diese Theorie.
Vergleicht man die objektiv durch den Untersucher festgestellten Reaktionen mit den subjektiven Angaben der Versuchspersonen über Schmerzen während der Injektion, so stellt sich heraus, daß mehr subjektiv angegeben werden als aufgrund der Beobachtungen zu erwarten sind (Tab. 13; 14).
Weiter zeigt sich, daß bei Patienten mit einer Neigung zu allgemeiner Schmerzempfindlichkeit die Schmerzäußerung häufiger ist als in der Gruppe der schmerzunempfindlichen Patienten (Tab. 15; 17).
Bei Betrachtung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse (Tab. 21) wird deutlich, daß weibliche Versuchspersonen weniger Schmerzen äußern als männliche.

6.2 Intramuskuläre Verträglichkeit

Außer den beschriebenen Injektionsschmerzen werden die beiden Benzodiazepine nach i.m.-Injektion gut vertragen. Die durchgeführten Untersuchungen ergeben keine Gewebsschädigung, kein Patient äußert darüber hinaus spontan Mißempfindungen.

6.3 Venenreaktion

Zwischen Injektionsschmerz und Venenreaktion besteht keine Korrelation (20)(Abb. 5; 6). Eine Venenreizung entsteht durch eine direkte Schädigung der Gefäßwand (33) mit die Intima schädigenden Medikamenten (1) oder durch eine Intimareizung durch den Typ der verwendeten Kanüle (1), unabhängig von deren Größe (15).

Als Ursache für eine Intimaschädigung durch Medikamente werden diskutiert die verschiedenen Lösungsvermittler (26), das Pharmakon selbst (5), die Menge der applizierten Substanz und verschiedene von der Injektion abhängige Kriterien.
Eine schädigende Wirkung tritt bei jeder Substanz mit Überschreiten einer spezifischen "Initialdosis" auf. Eine weitere Dosissteigerung korreliert dann nicht mehr mit einer Reaktionszunahme (18).
Die Injektionsdauer ist zu beachten, weil eine schnelle Injektion in langsamer strömendes Venenblut die Anzahl der Venenreizungen erhöht (17). Weiter wird von einer Zunahme bei fraktionierter i.v.-Applikation im Gegensatz zur einmaligen Injektion berichtet (13). Schließlich spielt noch der Injektionsort und damit der Venendurchmesser eine Rolle: es zeigt sich entsprechend dem größer werdenden Lumen eine Zunahme der Verträglichkeit von den Handrückenvenen über die Unterarmvenen zu den Cubitalvenen (12). Mit zunehmendem Durchmesser wird nämlich die Durchblutung besser, weil der Gefäßwiderstand abnimmt (25).
Letztlich wird auch eine Schädigung durch eine Komplement-Aktivierung für möglich gehalten (26).
Die Ergebnisse von Vorstudien in der Abteilung lassen auch eine unterschiedliche individuelle Reaktionsbereitschaft vermuten.

Bei Lormetazepam nimmt die Anzahl der Venenreaktionen mit zunehmendem Gefäßdurchmesser vom Handrücken (8) zum Unterarm etwa um die Hälfte ab. Durch eine Änderung in der Applikationsart kommt es zu keiner weiteren Verminderung. Die Ausprägung der Reaktionen wird durch keine der vorgenommenen Veränderungen beeinflußt. Bei den Patienten der Gruppe E tritt keine Venenreaktion auf. Zu der von Hegarty et al. (13) festgestellten Zunahme der Reizungen nach fraktionierter Diazepam-Gabe kommt es bei Lormetazepam nicht. Als Gründe für das

Ausbleiben einer Reaktion werden angesehen die Verbesserung der Durchblutung durch eine orale Prämedikation, die Gefäßdilatation durch die Medikamente der Fentanyl-Kombinationsnarkose und die Erniedrigung des Hämatokrits und damit der Blutviskosität (25) durch Infusionen mit der Folge einer besseren Durchblutung.
Nach Diazepam bleiben die Venenreaktionen in Anzahl und Ausprägung unverändert, ein Einfluß von Venendurchmesser und Applikationsform wird nicht festgestellt. Dies kann auf eine bereits oben geforderte "Schädigungspotenz" zurückzuführen sein. Die Ausbildung von Venenschädigungen erweist sich als unabhängig von der Art der Applikation und nur als bedingt abhängig vom Venenlumen. Ihre Häufigkeit kann reduziert werden durch eine langsame Injektion (27).

10 Probanden der Gruppen A und B reagieren auf Lormetazepam mit einer Gefäßveränderung, davon zeigen 5 auch nach Diazepam eine, 5 zeigen hier keine (Abb. 5; 6).
Nach Gabe von Diazepam kommt es bei 13 Probanden zu einer Reaktion, davon bei 5 auch nach Lormetazepam, 8 haben hier keine (Abb. 5; 6). Eine Venenreaktion auf eine Substanz hat also bei der gleichen Versuchsperson nicht zwangsläufig eine auf die andere Substanz zur Folge; es gibt keine individuelle Reaktionsbereitschaft.

Die in der Literatur angegebenen Venenreizungen nach Benzodiazepinen unterliegen mit einer Streuung zwischen 3 % und 47 % einer großen Abweichung (12; 2; 7; 13; 18; 20; 16).
Bei Beseitigung verschiedener methodischer Unzulänglichkeiten früherer Untersuchungen wäre es möglich, zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen und die berechtigten Forderungen nach Objektivität, Validität und Reliabilität zu erfüllen. Zur Erreichung einer standardisierten Prüfmethode wird deshalb die Beachtung folgender Kriterien vorgeschlagen:

- das Alter der Versuchspersonen; es wird eine größere Reaktionsbereitschaft bei älteren Probanden berichtet (13).
- einheitlicher und ausreichender Beobachtungszeitraum; die Venenveränderungen können in eine Frühreaktion (Auftreten in den ersten drei Tagen) und eine Spätreaktion (nach einer Latenzperiode) eingeteilt werden (12).
- Injektion ausschließlich in Venen mit vergleichbarem Durchmesser, z.B. Unterarmvenen (15).
- Verwendung von als venenverträglich bekannten Kanülen (1), z.B. Teflonkanülen.
- keine weitere Applikation anderer Medikamente über die gleiche Nadel (12).
- keine Infusionen für die Zeit der Untersuchung, um den Hämatokrit nicht zu verändern.
- gleiche Dosierung der Püfstubstanz bei allen Probanden wegen sonst unterschiedlicher Ergebnisse (9).
- keine zusätzliche Verdünnung der Prüfsubstanz zur Verminderung von Reaktionen (28), Prüfung nach Applikationsvorschrift des Herstellers (17).
- keine Prämedikation der Versuchspersonen (3).
- Prüfung bei gleichen äußeren Bedingungen wie Raumtemperatur, Klima, Temperatur der Lösung und Allgemeinzustand der Probanden.
- einheitliche Injektionsgeschwindigkeit (27).
- Feststellung der Schmerzempfindlichkeit (Tab. 15; 17).
- Berücksichtigung des Geschlechts (Tab. 21).

7. ZUSAMMENFASSUNG

An 50 freiwilligen und gesunden Probanden wird die lokale Gefäßverträglichkeit von Lormetazepam im Vergleich zu Diazepam nach intravenöser Injektion mit und ohne zusätzliche Infusion untersucht.
An 10 prämedizierten Patienten wird die Venenreaktion nach fraktionierter Gabe geprüft.
Nach Lormetazepam kommt es bei 20 % zu Injektionsschmerzen und bei 17 % wird später eine Venenreizung beobachtet. Die Injektion in das System einer laufenden Infusion verhindert den Injektionsschmerz völlig, hat aber auf die Venenschädigung keinen Einfluß. Nach Diazepam werden 44 % Injektionsschmerzen und 30 % Venenreaktion gesehen, die Schmerzreize während der Applikation verringern sich bei zusätzlicher Infusion auf 12 %.
Eine Ausschaltung aller Schmerzen und Alterationen wird durch eine Prämedikation bei Gabe mit zusätzlicher Infusion erreicht. Die Gefäßverträglichkeit von Lormetazepam erweist sich als geringgradig günstiger als die von Diazepam.

An je 25 Patienten wird die lokale Muskelverträglichkeit von Lormetazepam und von Diazepam geprüft. Es treten bei Lormetazepam in 60 % Injektionsschmerzen, bei Diazepam in 68 % welche auf. Eine Muskelschädigung wird nicht beobachtet. Die geringere Konzentration von Lormetazepam pro injizierbarem Volumen ergibt bei der intramuskulären Anwendung Vorteile für Diazepam.

8. ANHANG: TABELLEN, ANLAGEN

Tab. 1 : Randomisierungsplan der Gruppe A

Tab. 2 : Randomisierungsplan der Gruppe B

Tab. 9 : Gruppe A, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht, nach Lormetazepam

Tab. 10 : Gruppe A, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht, nach Diazepam

Tab. 11 : Gruppe B, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht, nach Lormetazepam

Tab. 12 : Gruppe B, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht, nach Diazepam

Tab. 13 : Injektionsschmerz nach Lormetazepam

Tab. 14 : Injektionsschmerz nach Diazepam

Tab. 15 : Gruppe C, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tab. 16 : Gruppe C, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tab. 17 : Gruppe D, Injektionsschmerz in Abhängigkeit von der Schmerzempfindlichkeit

Tab. 18 : Gruppe D, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tab. 19 : Probandenübersicht

Tab. 20 : Patientenübersicht

Tab. 21 : Vergleich der geschlechtsspezifischen Injektionsschmerzen

Anlage 1: Daten-Dokumentationsbogen für die Gruppen A und B

Anlage 2: Daten-Dokumentationsbogen für die Gruppen C und D

Anlage 3: Daten-Dokumentationsbogen für die Gruppe E

Tab. 1: Randomisierungsplan der Gruppe A

Proband	1. Prüftag	2. Prüftag
1	Diazepam	Lormetazepam
2	Lormetazepam	Diazepam
3	Diazepam	Lormetazepam
4	Diazepam	Lormetazepam
5	Lormetazepam	Diazepam
6	Lormetazepam	Diazepam
7	Lormetazepam	Diazepam
8	Diazepam	Lormetazepam
9	Diazepam	Lormetazepam
10	Lormetazepam	Diazepam
11	Lormetazepam	Diazepam
12	Diazepam	Lormetazepam
13	Lormetazepam	Diazepam
14	Diazepam	Lormetazepam
15	Diazepam	Lormetazepam
16	Diazepam	Lormetazepam
17	Lormetazepam	Diazepam
18	Diazepam	Lormetazepam
19	Lormetazepam	Diazepam
20	Diazepam	Lormetazepam
21	Diazepam	Lormetazepam
22	Lormetazepam	Diazepam
23	Lormetazepam	Diazepam
24	Lormetazepam	Diazepam
25	Diazepam	Lormetazepam

Tab. 2: Randomisierungsplan der Gruppe B

Proband	1. Prüftag	2. Prüftag
1	Diazepam	Lormetazepam
2	Lormetazepam	Diazepam
3	Lormetazepam	Diazepam
4	Diazepam	Lormetazepam
5	Diazepam	Lormetazepam
6	Diazepam	Lormetazepam
7	Lormetazepam	Diazepam
8	Diazepam	Lormetazepam
9	Lormetazepam	Diazepam
10	Lormetazepam	Diazepam
11	Diazepam	Lormetazepam
12	Lormetazepam	Diazepam
13	Lormetazepam	Diazepam
14	Lormetazepam	Diazepam
15	Diazepam	Lormetazepam
16	Lormetazepam	Diazepam
17	Lormetazepam	Diazepam
18	Lormetazepam	Diazepam
19	Lormetazepam	Diazepam
20	Diazepam	Lormetazepam
21	Diazepam	Lormetazepam
22	Lormetazepam	Diazepam
23	Diazepam	Lormetazepam
24	Diazepam	Lormetazepam
25	Diazepam	Lormetazepam

Tab. 9: Gruppe A, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht nach i.v.-Applikation von 1 mg/70 kg KG Lormetazepam

20 männliche		Probanden	5 weibliche	
objektiv	subjektiv	Schmerzreaktion	objektiv	subjektiv
1 (5 %)	2 (10 %)	stark	0	0
1 (5 %)	1 (5 %)	mittel	0	0
1 (5 %)	2 (10 %)	leicht	0	0
17 (85 %)	15 (75 %)	keine	5 (100 %)	5 (100 %)

Tab. 10: Gruppe A, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht nach i.v.-Applikation von 7 mg/70 kg KG Diazepam

20 männliche		Probanden	5 weibliche	
objektiv	subjektiv	Schmerzreaktion	objektiv	subjektiv
1 (5 %)	1 (5 %)	stark	0	0
0	2 (10 %)	mittel	0	0
4 (20 %)	8 (40 %)	leicht	1 (20 %)	0
15 (75 %)	9 (45 %)	keine	4 (80 %)	5 (100 %)

Tab. 11: Gruppe B, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht nach i.v.-Applikation von 1 mg/70 kg KG Lormetazepam

15 männliche		Probanden	10 weibliche	
objektiv	subjektiv	Schmerz-reaktion	objektiv	subjektiv
0	0	stark	0	0
0	0	mittel	0	0
0	0	leicht	0	0
15 (100 %)	15 (100 %)	keine	10 (100 %)	10 (100 %)

Tab. 12: Gruppe B, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht nach i.v.-Applikation von 7 mg/70 kg KG Diazepam

15 männliche		Probanden	10 weibliche	
objektiv	subjektiv	Schmerz-reaktion	objektiv	subjektiv
0	0	stark	0	0
0	0	mittel	0	0
2 (13 %)	2 (13 %)	leicht	1 (10 %)	1 (10 %)
13 (87 %)	13 (87 %)	keine	9 (90 %)	9 (90 %)

Tabelle 13: Injektionsschmerz nach i.v.-Applikation von 1 mg/70 kg KG Lormetazepam

Gruppe		A	B	A + B
Probanden		25	25	50
objektive Schmerzreaktion	stark	1	0	0
	mittel	0	0	0
	leicht	2	0	2
	keine	22	25	47
subjektive Schmerzreaktion	stark	2	0	2
	mittel	1	0	1
	leicht	2	0	2
	keine	20	25	45

Tabelle 14: Injektionsschmerz nach i.v.-Applikation von 7 mg/70 kg KG Diazepam

Gruppe		A	B	A + B
Probanden		25	25	50
objektive Schmerzreaktion	stark	1	0	1
	mittel	0	0	0
	leicht	5	3	8
	keine	19	22	41
subjektive Schmerzreaktion	stark	1	0	1
	mittel	2	0	2
	leicht	8	4	12
	keine	14	21	35

Tab. 15: Gruppe C, Injektionsschmerz in Abhängigkeit von der Schmerzempfindlichkeit nach i.m.-Applikation von 0,4 mg (2 ml) Lormetazepam

schmerzunempfindlich (15)		Schmerz-reaktion	schmerzempfindlich (10)	
objektiv	subjektiv		objektiv	subjektiv
0	0	stark	3 (30 %)	3 (30 %)
0	2 (14 %)	mittel	0	0
7 (46 %)	7 (46 %)	leicht	1 (10 %)	4 (40 %)
8 (54 %)	6 (40 %)	keine	6 (60 %)	3 (30 %)

Tab. 16: Gruppe C, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht nach i.m.-Applikation von 0,4 mg (2 ml) Lormetazepam

männlich (15)		Schmerz-reaktion	weiblich (10)	
objektiv	subjektiv		objektiv	subjektiv
1 (7 %)	1 (7 %)	stark	1 (10 %)	2 (20 %)
0	2 (14 %)	mittel	1 (10 %)	0
6 (40 %)	5 (33 %)	leicht	2 (20 %)	4 (40 %)
8 (53 %)	7 (46 %)	keine	6 (60 %)	4 (40 %)

Tab. 17: Gruppe D, Injektionsschmerz in Abhängigkeit von der Schmerzempfindlichkeit nach i.m.-Applikation von 10 mg (2 ml) Diazepam

schmerzunempfindlich (17)		Schmerz-reaktion	schmerzempfindlich (8)	
objektiv	subjektiv		objektiv	subjektiv
0	0	stark	1 (12 %)	2 (24 %)
0	0	mittel	1 (12 %)	1 (12 %)
6 (35 %)	9 (53 %)	leicht	3 (38 %)	5 (64 %)
11 (65 %)	8 (47 %)	keine	3 (38 %)	0

Tab. 18: Gruppe D, Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Geschlecht nach i.m.-Applikation von 10 mg (2 ml) Diazepam

männlich (16)		Schmerz-reaktion	weiblich (9)	
objektiv	subjektiv		objektiv	subjektiv
1 (6 %)	2 (12 %)	stark	0	0
1 (6 %)	0	mittel	0	1 (11 %)
9 (56 %)	11 (69 %)	leicht	0	3 (33 %)
5 (32 %)	3 (19 %)	keine	9 (100 %)	5 (56 %)

Tab. 19: Probandenübersicht

		Gruppe A	Gruppe B	Gesamt
Anzahl der Probanden		25	25	50
Geschlecht	männlich	20	15	35
	weiblich	5	10	15
Alter (Jahre)	18 - 21	0	2	2
	22 - 27	14	17	31
	28 - 36	11	6	17
Gewicht (kg)	50 - 59	5	9	14
	60 - 69	7	6	13
	70 - 79	8	9	17
	80 - 90	5	1	6

Tab. 20: Patientenübersicht

Gruppe		C	D	E	Gesamt
Anzahl der Patienten		25	25	10	60
Geschlecht	männlich	15	16	6	37
	weiblich	10	9	4	23
Alter (Jahre)	20 - 35	6	8	3	17
	36 - 50	10	5	2	17
	51 - 65	5	8	3	16
	66 - 80	4	4	2	10
Gewicht (kg)	45 - 60	3	3	3	9
	61 - 75	16	7	3	26
	76 - 90	6	15	3	24
	91 -115	0	0	1	1
Diagnose	Ulkus ventr. oder duodeni	8	7	4	19
	maligner Tumor	5	7	4	16
	Fraktur, Polytrauma	5	6	0	11
	Cholelithiasis	3	2	1	6
	unkl. Abdomen	2	1	0	3
	Struma	1	0	0	1
	sonstige	1	2	1	4

Tab. 21: Vergleich der geschlechtsspezifischen Injektionsschmerzen

Gruppe			A	B	C	D	Gesamt
männl. Prob. / Pat.			20	15	15	16	66
Schmerz-reaktion	objektiv	stark	1	0	1	1	3 (6 %)
		mittel	0	0	0	1	1 (2 %)
		leicht	4	2	6	9	21 (32 %)
		keine	15	13	8	5	40 (60 %)
	subjektiv	stark	1	0	1	2	4 (7 %)
		mittel	2	0	2	0	4 (7 %)
		leicht	8	2	5	11	26 (39 %)
		keine	9	13	7	3	32 (47 %)
weibl. Prob./Pat.			5	10	10	9	34
Schmerz-reaktion	objektiv	stark	0	0	1	0	1 (3 %)
		mittel	0	0	1	0	1 (3 %)
		leicht	1	1	2	0	4 (12 %)
		keine	4	9	6	9	28 (92 %)
	subjektiv	stark	0	0	2	0	2 (6 %)
		mittel	0	0	0	1	1 (3 %)
		leicht	0	1	4	3	8 (23 %)
		keine	5	9	4	5	23 (68 %)

Anlage 1: Daten-Dokumentationsbogen für die Gruppen A und B

Venenreizung nach Lormetazepam/Diazepam

Substanz: B 1: ... B 2: ... Datum: ..... D: ...

Probanden-Nr.: ..... Gruppe: .....

Name: ..... Vorname: .....

Geb.-Datum: ..... Körpergewicht: ..... kg

Größe: ..... Dosis: ..... mg

Mimische Schmerzreaktion Keine .....
ja, leicht .....
ja, stark .....

Spontane Unmutsäußerung nein ..... ja .....

Haben Sie während der Injektion einen Schmerzreiz verspürt?

nein ..... ja, leicht ..... ja, mittel ..... ja, stark .....

Untersuchung post injectionen

Venenreaktion	24 h	48 h	Beginn	Länge (cm)	Besserung
Rötung					
Phlebitis					
Thrombophlebitis					
Therapie					
Bemerkungen					

Anlage 2: Daten-Dokumentationsbogen für die Gruppen C und D

Intramuskuläre Verträglichkeit nach Lormetazepam/Diazepam

Gruppe C, 0,4 mg (2 ml) Lormetazepam .....

Gruppe D, 10 mg (2 ml) Diazepam .....

Patienten-Nr.: ..... Datum: .....

Name: ..... Vorname: .....

Geb.-Datum: ..... Körpergewicht: ..... kg

Diagnose: .....

Mimische Schmerzreaktion keine .....
ja, leicht .....
ja, stark .....

Spontane Unmutsäußerung nein ..... ja .....

Würden Sie sich selbst als schmerzempfindlich bezeichnen?

Eher ja ..... Eher nein .....

War die Injektion schmerzhaft? nein .....
ja, leicht .....
ja, mittel .....
ja, stark .....

Untersuchung nach 12 Stunden

Ist die Injektionsstelle noch schmerzhaft?

Spontan: ja ..... nein .....
Nach Beklopfen: ja ..... nein .....
Verhärtung? ja ..... nein .....

Anlage 3: Daten-Dokumentationsbogen für die Gruppe E

Venenreizung nach fraktionierter Lormetazepam-Applikation

Patienten-Nr.: ..... Datum: .....

Name: ..... Vorname: .....

Geb.-Datum: ..... Körpergewicht: ..... kg

Diagnose: .....

Applizierte Dosen: 0,4 mg (2 ml) Uhrzeit: .....
0,6 mg (3 ml) Uhrzeit: .....
0,8 mg (4 ml) Uhrzeit: .....

Mimische Schmerzreaktion: keine .....
ja, leicht .....
ja, stark .....

Spontane Unmutsäußerung: nein ..... ja .....

War die Injektion schmerzhaft?

nein ..... ja, leicht ..... ja, mittel ..... ja, stark .....

Venenreaktion	2. Tag	7. Tag	Beginn	Länge (cm)	Besserung
Rötung					
Phlebitis					
Thrombophlebitis					
Therapie					

9. LITERATURVERZEICHNIS

1) H.M. Becker: Venenerkrankungen, in: Heberer, Köle, Tscherne: Chirurgie, 2. Aufl., Heidelberger TB, Bd. 191, S. 631, Springer Verlag Berlin, 1979

2) S.S. Brown, J.W. Dundee: Clinical studies of induction agents, XXV: DIAZEPAM, Br. J. Anaesth. 40, 108-112 (1968)

3) A. Doenicke: ETOMIDATE (Editorial), Anaesthesist 27, 51 (1978)

4) A. Doenicke, J. Kugler, M. Kropp, M. Laub, G. Kalbfleisch: Der hypnotische Effekt des neuen Benzodiazepinderivates LORMETAZEPAM nach intravenöser Injektion, Anaesthesist 28, 578-583 (1979)

5) A. Doenicke, J. Kugler, B. Grothe, M. Laub, W. Donner: Wirkung von MIDAZOLAM (RO 213981, La Roche) bezüglich Injektionsgeschwindigkeit und Dosierung an Hand von elektroenzephalographischen und klinischen Bestimmungen, Vortrag in Genf, Schweizer Anaesthesie-Kongress 1980

6) J.W. Dundee, W.H.K. Haslett: The Benzodiazepines, Br. J. Anaesth. 42, 217-234 (1970)

7) J.W. Dundee, C.R. Varadarajan, J.H. Gaston, R.S.J. Clarke: Clinical studies of induction agents, XLIII: FLUNITRAZEPAM, Br. J. Anaesth. 48, 551-555 (1976)

8) T. Eisenstein: EEG und psychodiagnostische Tests nach Lormetazepam und Diazepam, Dissertation, München (in Vorbereitung)

9) H.H. Farb: Intravenous DIAZEPAM as pre-interview medication (a clinical note), Dis. nerv. Sys. 24, 233-236 (1963)

10) S. Galloon, G.D. Gale, W.J. Lancee: Comparison of LORAZEPAM and DIAZEPAM as premedicants, Br. J. Anaesth. 49, 1265-1269 (1977)

11) K. Graf: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von ATOSIL, FENISTIL, HS 592 und TAVEGIL, Dissertation, München 1977

12) J.E. Hegarty, J.W. Dundee: Sequelae after the intravenous injection of three benzodiazepines - DIAZEPAM, LORAZEPAM, and FLUNITRAZEPAM, Br. Med. J. 2, 1384-1385 (1977)

13) J.E. Hegarty, J.W. Dundee: Local sequelae following the i.v. injection of three Benzodiazepines, Br. J. Anaesth. 50, 78-79 (1978)

14) H. Herxheimer, W. Pribilla, M. Schwab: Der Arzneimittelbrief: Klinische Pharmakologie der Benzodiazepine, 11 Nr. 2, 9-12 (1977) Berlin

15) J.C. Hewitt, R.C. Hamilton, J.F. O'Donnell, J.W. Dundee: Clinical studies of induction agents XIV: A comparative study of venous complications following THIOPENTONE, METHOHEXITONE and PROPANIDID, Br. J. Anaesth. 38, 115-118 (1966)

16) A. Holdcraft, M. Morgan, J.G. Whitwam, J. Lumley: Effect of dose and premedication on induction complications with ETOMIDATE, Br. J. Anaesth. 48, 199-205 (1976)

17) W. Jusko, M. Gretch, R. Cassett: Precipitation of DIAZEPAM from intravenous preparations, JAMA 225, 176 (1973)

18) D.E. Langdon, J.R. Harlan, R.L. Bailey: Thrombophlebitis with DIAZEPAM used intravenously, JAMA 223, 184-185 (1973)

19) G. Laux: Benzodiazepin-Tranquilizer, ZFA 15/1980, 1058-1062 (1980)

20) A. McClish: DIAZEPAM as an intravenous induction agent for general anaesthesia, Can. Anaes. Soc. J., Vol. 18, no. 6, 562-575 (1966)

21) H. Ott, A. Doenicke, C. Abreß, R. Fischl, K.G. Hemmerling, K. Fichte: LORMETAZEPAM bei präoperativen Schlafstörungen, Anaesthesist 28, 29-35 (1979)

22) H. Ott, K.G. Hemmerling, J. Kugler, H. Suttmann, A. Doenicke, C. Tesch, G. Sträßner: Amnestische Begleitwirkungen nach i.v.-Gabe von LORMETAZEPAM und FLUNITRAZEPAM, in: Doenicke, Ott: Lormetazepam, Noctamid R Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Bd. 133, 13.1 - 13.10, Springer Verlag Berlin 1980

23) G. Paschelke: Die Entwicklung von LORMETAZEPAM aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht, in: Doenicke, Ott: Lormetazepam, Noctamid R Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Bd. 133, S. 1.1 - 1.13, Springer Verlag Berlin 1980

24) J.E. Riding: Minor complications of general anaesthesia, Br. J. Anaesth. 47, 91-101 (1975)

25) H. Schönborn: Schock, in: Gross, Schölmerich: Lehrbuch der Inneren Medizin, S. 380, Schattauer Verlag Stuttgart 1977

26) A. Schon Olesen, M.S. Hüttel: Local reactions to i.v. DIAZEPAM in three different formulations, Br. J. Anaesth. 52, 609-611 (1980)

27) H. Siebke, B.B. Ellertsen, B. Lind: Reactions to intravenous injections of DIAZEPAM, Br. J. Anaesth. 48, 1187-1189 (1976)

28) J. Stovner, R. Endresen: DIAZEPAM in intravenous anaesthesia, Lancet 2, 1298-1299 (1965)

29) C. Tesch: Zerebrale Leistung und subjektive Befindlichkeit bei Gabe von LORMETAZEPAM, Dissertation, München 1982

30) J.G. Whitwam: Adverse reactions to i.v. induction agents, Br. J. Anaesth. 50, 677-687 (1978)

31) G. Winkelmann: Thrombose und Embolie, in: Heilmeyer, Kühn: Innere Medizin, 3. Aufl., Bd. 1, S. 431-437, Springer Verlag Berlin 1971

32) E. Wollheim, J. Zissler: Krankheiten der Gefäße: II. Krankheiten der Venen, in: Mohr, Staehelin, Herausgeber: G.v. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegk: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 9: Herz und Kreislauf, 6. Teil, S. 481-507, Springer Verlag Berlin 1960

33) P. Zistl: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von ETOMIDATE, Dissertation, München 1974

Für die Überlassung des Themas und die verständisvolle persönliche Betreuung danke ich
Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke.

Für Ihre praktische Hilfe während der Versuche, Ihre konstruktive Kritik und Ihr stimulierendes Interesse während der Ausarbeitung danke ich
Frau Dr. med. I. Dittmann-Kessler.

Für die Unterstützung in der Vorbereitung danke ich
Herrn Dr. med. B. Grote.

Ferner gilt mein Dank für die uneingeschränkte Hilfe
Herrn Dr. H. Ott von der Firma Schering AG, Berlin.

L E B E N S L A U F

Am 6.7.1950 wurde ich, Lothar Wittek, als erstes Kind von Berhard Wittek und seiner Ehefrau Luzie, geb. Hiller, in Nürnberg geboren.

Von 1956 bis 1962 besuchte ich die Volksschule Oberasbach. Im gleichen Jahr trat ich an das Neue Gymnasium Nürnberg über. Nach einem Wechsel an das Willstätter Gymnasium Nürnberg im Jahr 1970 legte ich dort 1971 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1971/72 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen im Fachbereich Rechtswissenschaft. Von 1972 bis 1975 war ich als Soldat in München. Von 1975 bis 1976 studierte ich an der Universität München am Fachbereich Physik.

Im Wintersemester 1976/77 wechselte ich an den Fachbereich Medizin, wo ich im Frühjahr 1982 nach 12 Fachsemestern das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Seit September 1974 bin ich mit Ulrike Wittek, geb. Schmidt, verheiratet.